

PCT
 ORGANIZACION MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL
 Oficina Internacional
 SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION
 EN MATERIA DE PATENTES (PCT)



(51) Clasificación Internacional de Patentes ⁶ : <p style="text-align: center;">A61L 27/00</p>	A1	(11) Número de publicación internacional: WO 95/32744 (43) Fecha de publicación internacional: 7 de Diciembre de 1995 (07.12.95)		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 45%; border: none; vertical-align: top;"> (21) Solicitud internacional: PCT/ES95/00065 (22) Fecha de la presentación internacional: 31 de Mayo de 1995 (31.05.95) (30) Datos relativos a la prioridad: P 9401192 31 de Mayo de 1994 (31.05.94) ES (71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): CONSEJO SUPERIOR INVESTIGACIONES CIENTIFICAS [ES/ES]; Serrano, 117, E-28006 Madrid (ES). (72) Inventor; e (75) Inventor/solicitante (sólo US): RODRIGUEZ CLEMENTE, Rafael [ES/ES]; Instituto Ciencia Materiales Barcelona, Consejo Superior Investigaciones Científicas, Campus Universidad Autónoma Barcelona, E-08193 Barcelona (ES). (74) Mandatario: OJEDA GARCIA, Pedro; Consejo Superior Investigaciones Científicas, Serrano, 117, E-28006 Madrid (ES). </td> <td style="width: 55%; border: none; vertical-align: top;"> (81) Estados designados: JP, US, Patente europea (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publicada <i>Con informe de búsqueda internacional.</i> <i>Antes de la expiración del plazo previsto para la modificación de las reivindicaciones, será publicada nuevamente si se reciben tales modificaciones.</i> </td> </tr> </table>			(21) Solicitud internacional: PCT/ES95/00065 (22) Fecha de la presentación internacional: 31 de Mayo de 1995 (31.05.95) (30) Datos relativos a la prioridad: P 9401192 31 de Mayo de 1994 (31.05.94) ES (71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): CONSEJO SUPERIOR INVESTIGACIONES CIENTIFICAS [ES/ES]; Serrano, 117, E-28006 Madrid (ES). (72) Inventor; e (75) Inventor/solicitante (sólo US): RODRIGUEZ CLEMENTE, Rafael [ES/ES]; Instituto Ciencia Materiales Barcelona, Consejo Superior Investigaciones Científicas, Campus Universidad Autónoma Barcelona, E-08193 Barcelona (ES). (74) Mandatario: OJEDA GARCIA, Pedro; Consejo Superior Investigaciones Científicas, Serrano, 117, E-28006 Madrid (ES).	(81) Estados designados: JP, US, Patente europea (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publicada <i>Con informe de búsqueda internacional.</i> <i>Antes de la expiración del plazo previsto para la modificación de las reivindicaciones, será publicada nuevamente si se reciben tales modificaciones.</i>
(21) Solicitud internacional: PCT/ES95/00065 (22) Fecha de la presentación internacional: 31 de Mayo de 1995 (31.05.95) (30) Datos relativos a la prioridad: P 9401192 31 de Mayo de 1994 (31.05.94) ES (71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): CONSEJO SUPERIOR INVESTIGACIONES CIENTIFICAS [ES/ES]; Serrano, 117, E-28006 Madrid (ES). (72) Inventor; e (75) Inventor/solicitante (sólo US): RODRIGUEZ CLEMENTE, Rafael [ES/ES]; Instituto Ciencia Materiales Barcelona, Consejo Superior Investigaciones Científicas, Campus Universidad Autónoma Barcelona, E-08193 Barcelona (ES). (74) Mandatario: OJEDA GARCIA, Pedro; Consejo Superior Investigaciones Científicas, Serrano, 117, E-28006 Madrid (ES).	(81) Estados designados: JP, US, Patente europea (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publicada <i>Con informe de búsqueda internacional.</i> <i>Antes de la expiración del plazo previsto para la modificación de las reivindicaciones, será publicada nuevamente si se reciben tales modificaciones.</i>			
(54) Title: PROCESS FOR THE SURFACE COATING OF METAL IMPLANTS WITH HYDROXIAPATITE (54) Título: PROCEDIMIENTO PARA EL RECUBRIMIENTO SUPERFICIAL CON HIDROXIAPATITO DE IMPLANTES METALICOS (57) Abstract <p>The invention relates to a new process for coating with hydroxiapatite, (Ca₁₀(OH)₂(PO₄)₆), well crystallized and stoichiometric, from aqueous solutions, the surfaces of metal prostheses which are in contact with living tissues of the human body, the process comprising the following steps: a) functionalisation of the surfaces to be coated; b) immersion of the surfaces into a circulating solution and c) local heating of the surface of the prosthesis to a temperature higher than 80 °C.</p> (57) Resumen <p>La invención consiste en un nuevo procedimiento para recubrir con hidroxiapatito, (Ca₁₀(OH)₂(PO₄)₆), bien cristalizado y estequiométrico, a partir de soluciones acuosas, las superficies de prótesis metálicas que vayan a estar en contacto con tejidos vivos del cuerpo humano, que comprende las siguientes etapas: a) funcionalización de las superficies a recubrir; b) inmersión de las superficies en una solución circulante y c) calentamiento local de la superficie de la prótesis a una temperatura superior a 80 °C.</p>				

UNICAMENTE PARA INFORMACION

Códigos utilizados para identificar a los Estados parte en el PCT en las páginas de portada de los folletos en los cuales se publican las solicitudes internacionales en el marco del PCT.

AT	Austria	GB	Reino Unido	MR	Mauritania
AU	Australia	GE	Georgia	MW	Malawi
BB	Barbados	GN	Guinea	NE	Níger
BE	Bélgica	GR	Grecia	NL	Países Bajos
BF	Burkina Faso	HU	Hungría	NO	Noruega
BG	Bulgaria	IE	Irlanda	NZ	Nueva Zelanda
BJ	Benin	IT	Italia	PL	Polonia
BR	Brasil	JP	Japón	PT	Portugal
BY	Belarús	KE	Kenya	RO	Rumanía
CA	Canadá	KG	Kirguistán	RU	Federación Rusa
CF	República Centroafricana	KP	República Popular Democrática de Corea	SD	Sudán
CG	Congo	KR	República de Corea	SE	Suecia
CH	Suiza	KZ	Kazajistán	SI	Eslovenia
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Eslovaquia
CM	Camerún	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CN	China	LU	Luxemburgo	TD	Chad
CS	República Checa	LV	Letonia	TG	Togo
CZ	República Checa	MC	Mónaco	TJ	Tayikistán
DE	Alemania	MD	República de Moldova	TT	Trinidad y Tabago
DK	Dinamarca	MG	Madagascar	UA	Ucrania
ES	España	ML	Mali	US	Estados Unidos de América
FI	Finlandia	MN	Mongolia	UZ	Uzbekistán
FR	Francia			VN	Viet Nam
GA	Gabón				

PROCEDIMIENTO PARA EL RECUBRIMIENTO SUPERFICIAL CON
HIDROXIAPATITO DE IMPLANTES METALICOS

Objeto de la invención

5 La invención consiste en una nueva técnica para recubrir con hydroxyapatito, $(Ca_{10}(OH)_2(PO_4)_6)$, bien cristalizado y estequiométrico, a partir de soluciones acuosas, las superficies de prótesis metálicas que vayan a estar en
10 contacto con tejidos vivos del cuerpo humano.

Estado de la técnica.

Uno de los problemas principales de la medicina es el
15 rechazo por el cuerpo humano de todos los objetos extraños. Los implantes, por ello, deben diseñarse de manera que puedan ser aceptados por el cuerpo para poder realizar la función sustitutoria. En el caso de los implantes metálicos usados para funciones mecánicas, tales como las prótesis dentales,
20 de cadera, placas, etc, la aceptación se consigue mediante recubrimientos con fosfatos de calcio, especialmente hidroxiapatito, de las superficies metálicas en contacto con los tejidos vivos.

25 Estos recubrimientos de fosfato de calcio presentan buena biocompatibilidad, es decir, habilidad para realizar sus funciones con una buena respuesta del sujeto en una aplicación específica" (D.F. Williams, Biofunctionality and Biocompatibility, in "Medical and Dental Materials", Ed. by
30 D.F. Williams, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, RFA, 1992). Dicha respuesta debe incluir el no rechazo y, en algunos casos, la bioactividad ó capacidad del sujeto para disolver localmente el recubrimiento y usar el material de disolución para generar la fracción inorgánica del tejido
35 óseo. Alternativamente, una buena biocompatibilidad puede manifestarse por la habilidad del implante para promover la creación de nuevo tejido óseo, sin necesidad de disolución previa del recubrimiento (H. Solnick-Legg and K. Legg, Ion

beam and plasma technology for improved biocompatible surfaces, MRS Bull., 17(4) (1989) 27-30), a través de superficies porosas que permitan el desarrollo de las células en los poros (S.D. Cook, K.A. Thomas, J.F. Kay, M. Jarcho, 5 Hydroxyapatite-Coated Titanium for Orthopedic Implant Applications, Clin. Orthop. 232 (1988) 225-243).

Dado que el hidroxiapatito es el componente inorgánico natural de los huesos, la mayor parte de esfuerzos se han 10 centrado en conseguir recubrimientos de este material (4). Las condiciones exigidas para medir el éxito de cada método de recubrimiento son las siguientes (W.R. Lacefield, Hydroxyapatite coatings, Annals of the New York Academy of Sciences, Vol.523 (1988) 72-80):

- 15 1) El hidroxiapatito no debe sufrir alteraciones irreversibles durante el proceso de deposición.
- 2) Las propiedades mecánicas del sustrato no deben ser afectadas por las operaciones de deposición.
- 3) La adherencia entre el sustrato y el recubrimiento debe ser 20 suficiente para garantizar que no habrá un fallo interfacial durante la vida del implante.
- 4) El coste añadido del proceso de recubrimiento no debe aumentar significativamente el coste del implante.

25 Hasta la fecha se han empleado numerosas técnicas para obtener recubrimientos de hidroxiapatito. La más empleada es el pulverizado por plasma ó lanza térmica "plasma or flame spray", consistente en introducir dentro del plasma ó llama polvo de hidroxiapatito y proyectar el polvo semifundido sobre 30 la superficie a recubrir (J.G.C. Wolke, J.M.A. de Blieck-Hogervorst, W.J.A. Dhert, C.P.A.T. Klein and K. de Groot, Studies on the thermal spraying of apatite bioceramics, J. Thermal Spray Tech., 1 (1992)75-82). Este método tiene el inconveniente de transformar parte del hidroxiapatito en 35 oxiapatito ó fosfato tricalcico, con la consiguiente pérdida de la condición 1) enunciada arriba. Por otro lado, produce superficies con poca porosidad y la aparición de fisuras durante el proceso de enfriamiento (L.C. Lucas, W.R.

Lacefield, J.L. Ong and R.Y. whitehead, Calcium phosphate coating for medical and dental implants, Colloids and Surfaces A, 77 (1993) 141-147).

5 La deposición electroforética de partículas de
hidroxiapatito es otro de los métodos ensayados (R. Damodaran
and B.M. Moudgil, Electrophoretic deposition of calcium
phosphate from non-aqueous media, Colloids and Surfaces A, 80
10 (1993) 191-195) para obtener un "green" que pueda ser
procesado posteriormente mediante técnicas cerámicas
convencionales. Este método tiene el inconveniente de su alto
coste y la necesidad de procesamiento posterior. Por otro lado,
recientemente se han ensayado técnicas de obtención de
recubrimientos de hidroxiapatito mediante una vía polimérica
15 (T. Brendel, A. Engel and C. Rüsel, Hydroxyapatite coatings
by a polymeric route, J. Mat. Sci.: Materials in Medicine, 3
(1992) 175-179), consistente en producir un gel precursor por
reacción entre Fenildiclorofosfina ($C_6H_5PCl_2$), hidrolizada por
agua en presencia de acetona, y nitrato cálcico disuelto en
20 acetona. Se sumerge la prótesis en la solución viscosa y se
calcina posteriormente a temperaturas entre 1200 y 1300°C,
obteniéndose un hidroxiapatito muy reactivo como
recubrimiento.

25 La deposición de hidroxiapatito por "ion-beam sputtering"
(L.C. Lucas, W.R. Lacefield, J.L. Ong and R.Y. whitehead,
Calcium phosphate coating for medical and dental implants,
Colloids and Surfaces A, 77 (1993) 141-147) produce capas
bastante uniforme y bien adheridas de material amorfo muy
30 soluble. Esta solubilidad puede reducirse mediante un
tratamiento de sinterizado durante el que se forman fases
cristalinas en el recubrimiento. Como en el caso anterior, el
alto coste de esta técnica la hace no recomendable todavía
para su explotación industrial.

35

La deposición de hidroxiapatito mediante el uso de láser
pulsado (C.M. Cotell and K.S. Grabowski, Novel materials
applications of pulsed láser deposition, MRS Bull.,

17(2)(1992) 44-53) es una variante de las técnicas de "Sputtering" que emplea la activación láser. Como en el caso anterior, se obtienen recubrimientos bien adheridos y bastante homogéneos, compuestos de nódulos de 1 a 3 micras.

5 Estos recubrimientos corresponden a diversas fases de los fosfatos de calcio según las condiciones experimentales, pero para temperaturas del sustrato comprendidas entre 400 y 700°C, ha sido posible obtener recubrimientos de hidroxiapatito, según muestran los diagramas de difracción.

10

Como puede apreciarse, el recubrimiento de hidroxiapatito en las prótesis metálicas ha sido tradicionalmente abordado por técnicas basadas en la proyección sobre la superficie metálica del material sólido parcialmente fundido, con la
15 consiguiente pérdida del control de composición, obteniéndose una adherencia basada en la rugosidad existente en la interfase. Las técnicas por vía húmeda ensayadas suelen producir sistemas precursores que necesitan tratamientos térmicos posteriores.

20

Nuestra técnica es la primera descrita que produce recubrimientos directos de hidroxiapatito a partir de soluciones acuosas aprovechando la solubilidad inversa del hidroxiapatito, su estabilidad relativa frente a otros fosfatos
25 de calcio a temperaturas superiores a 70°C, y la posibilidad de obtener soluciones metaestables, con alto tiempo de inducción para la precipitación, mediante el acomplejamiento del ión calcio por un ligando adecuado tal como el anión citrato, entre otros. Estas condiciones nos permiten proceder
30 a provocar la deposición del hidroxiapatito a partir de soluciones tamponadas a pH básicos y frías de ión fosfato e ión calcio acomplejado, que hacemos circular sobre las superficies calientes del implante, previamente fosfatada. De alguna manera, el fenómeno que provocamos es similar a la
35 deposición de costras de sales insolubles en las tuberías de conducción de soluciones.

Descripción de la invención.

Esta invención describe un método de obtención de recubrimiento superficial de hidroxiapatito ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) (HAP) sobre implantes de titanio ó de aleaciones de Ti. Los implantes de titanio, ó sus aleaciones, se emplean en odontología y traumatología, debido a su excelente resistencia a la corrosión y buena biocompatibilidad, entendiéndose por tal la ausencia de rechazo a la formación natural de tejido en su superficie, estableciéndose así una interfase continua. El recubrimiento de HAP debe cubrir completamente la superficie metálica y estar firmemente adherido a ella.

A fin de conseguir que la capa de hidroxiapatito se ancle firmemente sobre el metal, hemos diseñado un procedimiento consistente en depositar una capa intermedia entre el metal y el hidroxiapatito, que establece la ligazón entre ambos materiales por verdaderos enlaces químicos. Dado que entre el titanio y el HAP no existen elementos comunes, y que los enlaces químicos existentes en ambas estructuras son distintos, el procedimiento seguido consiste en fosfatar primero la superficie del metal, lo que genera una capa de un fosfato de titanio que actuaría como interfase entre el metal y la capa de fosfato de calcio que se depositaría a continuación.

Nuestra técnica consiste en producir recubrimientos directos de hidroxiapatito a partir de soluciones acuosas aprovechando la solubilidad inversa del hidroxiapatito, su estabilidad relativa frente a otros fosfatos de calcio, en soluciones acuosas, a temperaturas superiores a 70°C , y la posibilidad de obtener soluciones metaestables, con alto tiempo de inducción para la precipitación, mediante el acomplejamiento del ión calcio por un ligando adecuado tal como el anión citrato, entre otros. Estas condiciones nos permiten proceder a provocar la deposición del hidroxiapatito a partir de soluciones tamponadas a pH básicos y frías de ión fosfato e ión calcio acomplejado, que hacemos circular sobre

las superficies calientes del implante, previamente fosfatadas. De alguna manera, el fenómeno que provocamos es similar a la deposición de costras de sales insolubles en las tuberías de conducción de soluciones.

5

El procedimiento experimental comprende los siguientes pasos: se realiza un tratamiento de limpieza a fondo, a temperatura ambiente, de las superficies de las prótesis con ácido nítrico diluido. A continuación, en un reactor

10 termostatado a alta temperatura, 70-80°C, e igualmente en medio ácido, se trata la superficie metálica con ácido fosfórico diluido y agua oxigenada durante unas tres horas, a fin de obtener una fosfatación de la misma. Después del proceso de fosfatación, se lavan las superficies con agua

15 destilada. El paso siguiente consiste en sumergir las superficies de las prótesis a recubrir, en una solución circulante y enfriada formada por mezcla de soluciones de fosfato de potasio y citrato cálcico, con el pH ajustado a condiciones alcalinas mediante una solución tampón de

20 $\text{NH}_3/\text{NH}_4\text{OH}$, y provocar una temperatura elevada, superior a 80°C, en la superficie de la prótesis mediante calentamiento local. La basicidad del medio y la alta temperatura provocan la deposición en la superficie de la prótesis, previamente fosfatada, de la fase insoluble hidroxapatito en forma de

25 partículas prismáticas bien cristalizadas, y bien adheridas al sustrato gracias a la existencia de la capa intermedia de fosfatación entre el metal y la cerámica.

30 Descripción detallada de la invención.

El invento consiste en un procedimiento para producir recubrimientos localizados, a partir de soluciones acuosas, de sales minerales insolubles sobre superficies metálicas,

35 previamente tratadas con agentes que permitan incorporar al menos uno de los componentes de la sal insoluble sobre las superficies. La novedad estriba en evitar la precipitación de las sales minerales al proceder a la mezcla de constituyentes

disueltos, mediante el acomplejamiento de, al menos, uno de los constituyentes, normalmente el catión, y en forzar la precipitación local en las superficies de la sal insoluble, mediante excitación térmica a través de la propia superficie

5 de los complejos presentes en la solución. Este procedimiento simula la formación de incrustaciones de sales insolubles en tuberías de conducción de soluciones.

Dada su importancia en medicina restaurativa, hemos

10 aplicado los conceptos descritos arriba a la obtención de recubrimientos de hidroxiapatito, bien cristalizado y con composición estequiométrica, sobre prótesis de Ti. Hemos utilizado citrato como agente acomplejante del calcio.

15 Para realizar la deposición localizada, hemos elaborado un dispositivo que permite calentar, por transmisión de calor a través de sólidos, prótesis cilíndricas fijadas firmemente en orificios externos, de su mismo diámetro, practicados a un bloque de acero inoxidable. Este bloque está aislado de las

20 soluciones circulantes, excepto a través de los orificios externos, por protecciones cerámicas y de Teflon, y es calentado por una resistencia situada en un orificio cilíndrico practicado en su interior. La temperatura en el interior del bloque está regulada mediante un controlador y

25 un termopar situado en otro orificio interno. De esta manera, la mayoría de la superficies metálicas calentadas por la resistencia y en contacto con las soluciones frías circulantes, corresponden a las prótesis, por lo que, cuando la temperatura en dichas superficies es mayor de 80°C,

30 provocamos sobre ellas la deposición directa del hidroxiapatito. La capa de fosfatación creada con anterioridad, permite la creación de enlaces químicos entre el sustrato y la capa depositada.

35 Con este invento reivindicamos una técnica de deposición a partir de soluciones, acuosas ó de otros solventes, basada en la creación de soluciones metaestables de sales insolubles, mediante el acomplejamiento de alguno de sus constituyentes,

y en la precipitación ocal de las sales sobre superficies calentadas que provocan la deposición de la sal.

5 Ejemplo de realización.

La técnica de recubrimiento se ha usado con plaquitas de Ti puro y cilindros de aleación de Ti recubiertos, previamente, con microesferas de Ti.

10

La realización de un recubrimiento de plaquitas de Ti comprende los siguientes pasos:

1. Limpieza de las piezas de titanio.
- 15 2. Fosfatación de las piezas de titanio.
3. Síntesis y deposición de hidroxiapatito.

1. Limpieza de las piezas de titanio

- 20 Se usan plaquitas de titanio puro de 0.5 mm de espesor y dimensiones 18.5 x 16.5 mm. Previamente al tratamiento se pulen y se limpian mediante ultrasonidos. Para limpiarlas, se tratan con ácido nítrico diluido a temperatura ambiente durante 1 h.

25

2. Fosfatación de las piezas de titanio

Una vez limpia la placa se sumerge en un baño agitado de la siguiente composición:

- 30 6 ml H_3PO_4 (85%) en un volumen total de 600 ml solución.

Condiciones del baño: $T = 80^\circ\text{C}$

pH_0 (inicial) = 1.5

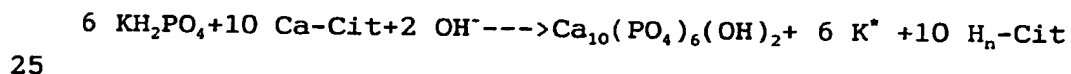
tiempo = 3 h.

- 35 Pasado este tiempo se añade al baño un oxidante, 11 ml H_2O_2 , manteniendo la misma temperatura y procediendo durante 1 hora más.

3. Síntesis y deposición de hidroxiapatito

La precipitación de hidroxiapatito a partir de soluciones acuosas básicas tiene lugar de forma directa, es decir sin formación de sustancias sólidas precursoras, a temperaturas superiores a 80°C. Al ser los fosfatos de calcio materiales muy insolubles, precipitarían inmediatamente al mezclar las soluciones que contienen el fosfato y el Calcio. Para evitarlo acomplexamos previamente el calcio con citrato o cualquier ligando orgánico con grupos carboxilos, obteniendo un complejo soluble de Ca-citrato, en el caso de utilizar citrato, que, al mezclarse con soluciones contenedoras de ión fosfato, por ejemplo fosfatos de amonio, dificulta la precipitación inmediata de los fosfatos de calcio. El acomplexamiento del calcio nos permite provocar un tiempo de inducción para la precipitación de los fosfatos de calcio, que usamos para poner en contacto la solución con las superficies calientes de la prótesis. La alta temperatura de las superficies de las prótesis, nos crea en ese lugar las condiciones más favorables para descomponer el complejo citrato cálcico y provocar la precipitación directa del hidroxiapatito, sin dar lugar a la formación de otros fosfatos cálcicos metaestables.

Reacción:



donde n indica un número no determinado de protones ligados al ión citrato.

Preparación de las soluciones generadoras de hidroxiapatito:

Se hierve agua destilada y desionizada para extraer el CO_2 disuelto. Con este agua, se preparan bajo flujo de N_2 y por separado soluciones tamponadas (tampón $\text{NH}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$) a pH 11 de $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}/\text{K}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$ y KH_2PO_4 para obtener una solución final tamponada a pH 11, con las siguientes concentraciones:

$$- \text{KH}_2\text{PO}_4 = 3 \cdot 10^{-4} \text{ M/l}$$

10

- $K_3Cit = 10^{-3}$ M/l
- $Ca_2Cl.2H_2O = 5.10^{-4}$ M/l

Esta solución se sitúa en un reactor termostatado que la
5 mantiene a una temperatura de unos 10°C y del que puede
extraerse la solución mediante una bomba, para hacerla
circular por un circuito cerrado donde estén situadas las
prótesis y donde halla una columna rellena de piezas de
vidrio, antes de la vuelta de la solución al reactor
10 termostatado.

A manera de ejemplo, se describe a continuación la realización
del procedimiento en un dispositivo, no restrictivo del objeto
de la invención:

15 Se colocan las prótesis de titanio sobre un dispositivo
que permita solo el calentamiento local de sus superficies
exteriores. Este dispositivo se sitúa dentro del circuito de
las soluciones generadoras, de manera que las soluciones
circulantes incidan directamente sobre las superficies
20 calentadas de las prótesis.

Establecemos un régimen de circulación de las soluciones,
y procedemos a calentar las prótesis de tal manera que la
temperatura en las superficies exteriores en contacto con la
25 solución sea superior a 80°C.

La alta temperatura en la superficie provoca la
precipitación instantánea sobre ella del hidroxiapatito, que
queda adherido mediante la formación de enlaces físicos y
30 químicos con la capa intermedia fosfatada. El espesor de la
capa formada depende del tiempo que mantengamos la prótesis
sumergida en la solución circulante. La deposición del
hidroxiapatito tiene lugar por toda la superficie calentada
a más de 80°C.

35

Una vez realizada la operación de recubrimiento, se
extrae la prótesis del circuito, se lava repetidamente con

agua desionizada y se seca durante 10 horas en una estufa calentada a 120°C.

Caracterización de las muestras recubiertas:

5

-Difracción de rayos X

Los diagramas de difracción de Rayos X de las plaquita de titanio recubiertas muestran las líneas más importantes del hidroxapatito junto a las del Ti.

10

-Observación con microscopio electrónico

La observación al microscopio electrónico de las placas se realiza sin metalizado previo. Se observa que la superficie de Ti está completamente recubierta con microcristales prismáticos que presentan la morfología teórica del hidroxapatito. El tamaño de estos microcristales es bastante homogéneo con una dimensión máxima de 1-3 micras y anchura de 0.1 micra.

15

20

-Medida de la adherencia de la capa

Se han realizado mediciones de la adherencia entre la base de Ti y la capa depositada mediante el método de tracción, consistente en pegar con un cemento cianoacrilico dos barritas de Ti por la superficie basal recubierta, y estirar hasta que se produce la ruptura. Dicha ruptura se produce en la interfase Ti-Hidroxapatito y la relación fuerza aplicada/superficie nos da un valor de adherencia del orden de 6.7 MPa.

25

30

REIVINDICACIONES

1. PROCEDIMIENTO PARA EL RECUBRIMIENTO SUPERFICIAL CON
HIDROXIAPATITO DE IMPLANTES METALICOS de titanio o aleaciones
5 de titanio, caracterizado por las siguientes etapas:
 - a) funcionalización de las superficies a recubrir, que incluye
limpieza de las prótesis, fosfatación y lavado de las mismas.
 - b) inmersión de las superficies en una solución circulante,
enfriada a una temperatura inferior a 20°C, formada por una
10 mezcla de soluciones de fosfato potásico y citrato cálcico,
con el pH ajustado entre 9 y 11, preferentemente no mayor de
11, en condiciones alcalinas mediante una solución tampón de
NH₃/NH₄OH.
 - c) calentamiento local de la superficie de la prótesis a una
15 temperatura superior a 80°C.
2. Procedimiento según reivindicación 1 caracterizado
porque la inmersión de las superficies se realiza con una
mezcla de fosfato cálcico y cualquier ligando orgánico con
20 grupos carboxilos.
3. Procedimiento según reivindicaciones anteriores
caracterizado porque se precipita la solución circulante sobre
la superficie del implante de manera que se obtienen
25 diferentes espesores de recubrimiento en función del tiempo
de inmersión.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC 17 ES 95/00065

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61L27/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 548 365 (ADVANCE KK) 30 June 1993 see claims; examples 1-5 ----	1-3
A	DE,A,37 09 457 (PERMELEC ELECTRODE LTD) 1 October 1987 see claims -----	1-3
A	EP,A,0 285 826 (BENCKISER KNAPSACK GMBH ;MOTOREN TURBINEN UNION (DE)) 12 October 1988 see the whole document -----	1-3

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- * "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- * "E" earlier document but published on or after the international filing date
- * "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- * "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- * "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- * "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- * "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- * "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 November 1995

Date of mailing of the international search report

25.10.95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

ESPINOSA, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PC/ES 95/00065

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0548365	30-06-93	JP-A- 4371146	24-12-92
		CA-A- 2088263	19-12-92
		WO-A- 9222335	23-12-92
		US-A- 5441536	15-08-95
DE-A-3709457	01-10-87	JP-B- 1039787	23-08-89
		JP-C- 1555794	23-04-90
		JP-A- 62221359	29-09-87
		JP-C- 1582274	11-10-90
		JP-B- 2006537	09-02-90
		JP-A- 62221360	29-09-87
		JP-C- 1733773	17-02-93
		JP-B- 4020988	07-04-92
		JP-A- 62227094	06-10-87
		CA-A- 1283028	16-04-91
		CH-A- 671965	13-10-89
		FR-A, B 2603608	11-03-88
		GB-A, B 2189815	04-11-87
		SE-C- 462564	08-11-90
		SE-A- 8701194	25-09-87
		US-A- 4882196	21-11-89
		US-A- 4960646	02-10-90
		US-A- 5141576	25-08-92
EP-A-0285826	12-10-88	DE-A- 3711426	13-10-88
		DE-A- 3870013	21-05-92
		JP-A- 1025869	27-01-89
		US-A- 4871578	03-10-89

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PC, /ES 95/00065

A. CLASIFICACION DE LA INVENCIÓN
CIP 6 A61L27/00

Según la clasificación internacional de patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BUSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)
CIP 6 A61L

Otra documentación consultada además de la documentación mínima en la medida en que tales documentos forman parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos, y cuando sea aplicable, términos de búsqueda utilizados)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS PERTINENTES

Categoría*	Identificación del documento, con indicación, cuando se adecuado, de los pasajes pertinentes	N° de las reivindicaciones pertinentes
A	EP,A,0 548 365 (ADVANCE KK) 30 Junio 1993 ver reivindicaciones; ejemplos 1-5 ----	1-3
A	DE,A,37 09 457 (PERMELEC ELECTRODE LTD) 1 Octubre 1987 ver reivindicaciones ----	1-3
A	EP,A,0 285 826 (BENCKISER KNAPSACK GMBH ;MOTOREN TURBINEN UNION (DE)) 12 Octubre 1988 ver el documento completo -----	1-3

☐ En la continuación del Recuadro C se relacionan documentos adicionales

☒ Véase el Anexo de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica, no considerado como particularmente pertinente

"E" documento anterior, publicado ya sea en la fecha de presentación internacional o con posterioridad a la misma

"L" documento que puede plantear dudas sobre reivindicación(es) de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la especificada)

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a un empleo, a una exposición o a cualquier otro tipo de medio

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud, pero que se cita para comprender el principio o la teoría que constituye la base de la invención

"X" documento de particular importancia; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que implique actividad inventiva cuando se considera el documento aisladamente

"Y" documento de especial importancia; no puede considerarse que la invención reivindicada implique actividad inventiva cuando el documento esté combinado con otro u otros documentos, cuya combinación sea evidente para un experto en la materia

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes

Fecha en la que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional

2 Noviembre 1995

Fecha de expedición del presente informe de búsqueda internacional

25.10.95

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

ESPINOSA, M

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de la familia de patentes

Solicitud Internacional N°

PCT/ES 95/00065

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP-A-0548365	30-06-93	JP-A- 4371146	24-12-92
		CA-A- 2088263	19-12-92
		WO-A- 9222335	23-12-92
		US-A- 5441536	15-08-95
DE-A-3709457	01-10-87	JP-B- 1039787	23-08-89
		JP-C- 1555794	23-04-90
		JP-A- 62221359	29-09-87
		JP-C- 1582274	11-10-90
		JP-B- 2006537	09-02-90
		JP-A- 62221360	29-09-87
		JP-C- 1733773	17-02-93
		JP-B- 4020988	07-04-92
		JP-A- 62227094	06-10-87
		CA-A- 1283028	16-04-91
		CH-A- 671965	13-10-89
		FR-A, B 2603608	11-03-88
		GB-A, B 2189815	04-11-87
		SE-C- 462564	08-11-90
		SE-A- 8701194	25-09-87
		US-A- 4882196	21-11-89
EP-A-0285826	12-10-88	US-A- 4960646	02-10-90
		US-A- 5141576	25-08-92
		DE-A- 3711426	13-10-88
		DE-A- 3870013	21-05-92
		JP-A- 1025869	27-01-89
		US-A- 4871578	03-10-89